

第70回 病態生化学セミナー (若手研究者によるセミナー)

日時：平成25年5月31日（金曜日）午後3時00分～

場所：医学部 図書館3階 視聴覚室

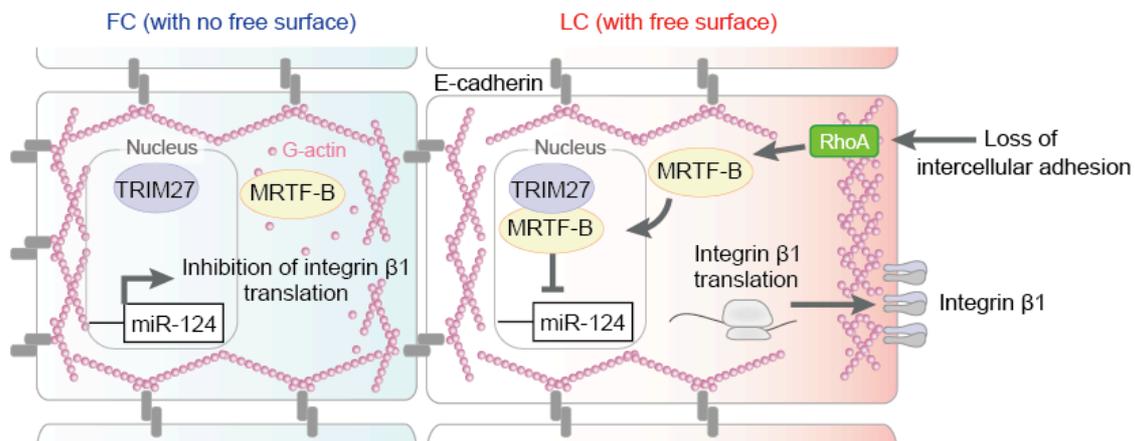
演題1：移動するがん細胞集団内における多様性獲得機構

Mechanisms underlying the integrin $\beta 1$ expression that define the heterogeneity in migrating cancer cell collectives.

演者：名古屋大学大学院医学系研究科 腫瘍病理学

加藤 琢哉 先生

がん細胞浸潤の研究では、上皮-間葉転換（Epithelial-Mesenchymal Transition; EMT）による単一細胞への変化が浸潤性獲得機構として着目されてきた。しかし、がんの病理組織標本においては一部の低分化がんを除いてほとんどが集団を形成して移動する様子が観察されていることから、がんの浸潤において大きな役割を担う機構として細胞の集団的移動・浸潤と呼ばれて注目を集めている。移動する細胞集団中では先端の Leading cells (LCs) とそれに引き続いて移動する Following cells (FCs) が異なる遺伝子発現プロファイルを有しており、そのことが細胞集団の効率的な移動に寄与すると報告されている。ところが、そのような不均一性(Heterogeneity)がいかんして確立されるのか、その分子機構は明らかにされていない。今回我々は、LCs において FCs と比較して integrin $\beta 1$ の発現が上昇していること、それが転写調節因子である Tripartite Motif containing 27 (TRIM27) と Myocardin-Related



Transcription Factor-B (MRTF-B) により協調的に制御されていることなどを見出した。分子細胞生物学的な解析から、LCs では隣接した細胞のいない (=free space) 先端端において細胞間接着が失われていることで Rho GTPase が活性化され、その活性化を受けて MRTF-B は核内へと移行することが明らかになった。核内において MRTF-B は TRIM27 と結合し、integrin $\beta 1$ を標的とする microRNA-124 (miR-124) のプロモーター領域に TRIM27 をリクルートしてその転写を抑制していることが判明した。その結果、miRNA を介した integrin $\beta 1$ に対する発現抑制効果が減弱し、integrin $\beta 1$ の発現が LCs において亢進した。

これらの結果は、がん細胞が free space を認識して遺伝子発現を制御する分子機構を明らかにするとともに、がん細胞集団内においてどのようにして Heterogeneity が確立されるのか、モデルを提唱するものである。【加藤 琢哉】

演題 2 : TLR4-MD-2 複合体はグロボ系糖脂質 Gb4 により負に制御される

TLR4-MD-2 complex is negatively regulated by an endogenous ligand,
globotetraosylceramide

演者 : 名古屋大学大学院医学系研究科 機能分子制御学

近藤 佑史 先生

病原体を認識するセンサーは、病原体構成成分を特異的に認識し、感染防御反応を誘導する。中でも自然免疫系における TLR (Toll 様受容体) はヒトで TLR1 から TLR10 までが機能しており、それぞれが異なる病原体構成成分の持つ「分子パターン(pathogen associated molecular patterns, PAMPs)」を認識する。構造解析より明らかとなった TLR のリガンド結合部位であるロイシンリッチリピート(LRR)は、馬蹄型をとり、動的な構造をとることが多様なリガンドの広範な認識を保証していると示唆されている。一方、この事は自己成分への反応性をも内包している。

α 1,4-galactose 転移酵素(A4galt)により合成されるグロボ系糖脂質の機能は、大腸菌 O-157 が産生するベロ毒素の受容体としての機能以外はよく分かっていない。グロボ系糖脂質は血管内皮細胞(ECs)など管腔構造をとる組織に発現し、その発現部位から細菌感染に対する障壁として働くことが示唆される。実際、ECs を LPS(リポ多糖, エンドトキシン)で刺激した時の A4galt の遺伝子発現誘導およびグロボ系糖脂質の生合成が報告されている。そこで私たちは、グロボ系糖脂質を欠く A4galt ノックアウト (KO)マウスの LPS への感受性を比較検討することで、血管内皮細胞が発現するグロボ系糖脂質 Gb4 が TLR4-MD-2 複合体の内因性リガンドとして機能し、炎症反応を負に制御する機能を明らかにした。

本セミナーでは、A4galt KO マウスの表現型解析から明らかとなった糖脂質のユニークな機能、感染や炎症時における自然免疫受容体と内因性リガンド (Danger associated molecular patterns, DAMPs) との相互作用の解析に私たちが利用した手法をご紹介しますとともに、これからの発展についてご紹介できればと思います。【近藤 佑史】

連絡先 :

浦野 健

島根大学 医学部 病態生化学

TEL 0853-20-2126

E-mail turano@med.shimane-u.ac.jp